FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1946

THÈSE

528

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAS JACQUES-RENÉ-FRANÇOIS

né le 15 Avril 1918, à Cherbourg

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1946

L'ICTÈRE GRAVE DU NOUVEAU-NÉ

(Maladie Pfannenstiel)

Etude clinique, étiopathogénique et thérapeutique

Président : M. CATHALA, *Professeur*

JOSEPH-CHARLES

PARIS

1947

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1946

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

MAS JACQUES-RENÉ-FRANÇOIS

né le 15 Avril 1918, à Cherbourg

Présentée et soutenue publiquement le 28 Juin 1946

L'ICTÈRE GRAVE DU NOUVEAU-NÉ

(Maladie Pfannenstiel)

Etude clinique, étiopathogénique et thérapeutique

Président : M. CATHALA, *Professeur*

JOSEPH-CHARLES

PARIS

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

DOYENS HONORAIRES :

M. H. ROGER, BALTHAZARD, ROUSSY et TIFFENEAU.

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. BALTHAZARD, BAR, BASSET, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHIRAY, CLAUDE, CLERC, A. COUVELAIRE, CUNÉO, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LENORMANT, MARION, MULON, OMBRÉDANNE, H. ROGER, ROUSSY, SANNIÉ, SÉBILEAU, SÉZARY, TANON.

Doyen..... BAUDOUIN.

Assesseur..... Léon BINET.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE
Anatomie pathologique	LEROUX
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	GASTINEL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	QUÉNU. LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	LEVY-VALENSI.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Cliniques médicales	N... HARVIER. P.-VALLERY RADOT
Clinique médicale propédeutique	VILLARET.
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUÉJOUL. LÉVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique urologique	FEY.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LIAN.
Histologie	CHAMPY.

	MM.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	BESANÇON (Justin)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine légale	DUVOIR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie expérimentale et comparée	BÉNARD (Henri).
Pathologie médicale	CHABROL.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET (Léon).
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	AUBERTIN.

Professeurs sans chaire

MM. DOGNON (*Physique médicale*), GAILLARD (*Parasitologie*), GIROUD (*Histologie*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), LAROCHE G. (*Médecine générale*), OLIVIER (*Anatomie*), VERNES (*Histologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER.
	N...
Anatomie pathologique	DELARUE.
	Mademoiselle GAUTHIER-VILLARS.
Bactériologie	FASQUELLE.
Chimie médicale	N...
Chirurgie générale	AMELINE.
	FÈVRE.
	FUNCK-BRENTANO.
	MÉNÉGAUX.
	PATEL.
	SICARD.
	N...
	N...
	N...
Histologie	BULLIARD.
Hydrologie	N...
Hygiène	N...
Médecine générale	BARIÉTY.
	BERNARD (Ét.).
	BOULIN.
	BROUET.
	CACHERA.
	COSTE.
	DELAY.
	GARCIN.
	DE GENNES.
	HAGUENAU.
	LELONG.
	LENÈGRE.
	MARCHAL.
	MOLLARET.
	MOUQUIN.
	SOULIÉ.

	MM.
Médecine légale	DESOILLE.
Obstétrique	DIGONNET. LACOMME. SUREAU.
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	RENARD.
Parasitologie	HALPHEN.
Parasitologie coloniale	LAVIER.
Pathologie expérimentale	N...
Pharmacologie	LEMAIRE.
Physiologie	Mlle J. LÉVY. N...
Physiologie médicale	RICHET. N...
Thérapeutique	DESGREZ (H.).
Urologie	TURPIN.
	COUVELAIRE.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

M BASSET (*Chirurgie générale*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*), PIEDELIEVRE (*Médecine légale*), VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Clinique chirurgicale	GATELLIER. DE GAUDART D'ALLAINES.
Clinique obstétricale	ECALLE.
Clinique médicale	ALAJOUANINE. CHEVALLIER. LAROCHE (Guy). MOREAU.
Clinique oto-rhino-laryngologique	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

	MM.
Puériculture	LELONG.
Radiologie	LEDOUX-LEBARD.
Stomatologie	DECHAUME.

	MM.
Secrétaire de la Faculté	J. MOREL.
Secrétaire-adjoint	M. BRISSIAUD.

)liothécaire en chef ..... M. A. HAHN.
)liothécaires ..... Mles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

A MES PARENTS

A MA FEMME

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549220_0096

A MON PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CATHALA

Professeur de la Chaire d'Hygiène et Clinique de la première enfance

Médecin de l'Hôpital Trousseau

Membre de l'Académie de Médecine

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES MAITRES D'INTERNAT A CAEN

Monsieur le Docteur Maugeais
Monsieur le Docteur Morice
Monsieur le Docteur P. Guibe
Monsieur le Docteur Chapron
Monsieur le Docteur Vigot

A TOUS MES MAITRES DE CAEN ET DE PARIS

Qui ont contribué à ma formation médicale.

L'Ictère grave du Nouveau-Né

(Maladie de Pfannenstiel)

Etude clinique, étiopathogénique et thérapeutique

I.- INTRODUCTION

La récente notion des érythroblastoses fœtales, groupe nosologique aux manifestations diverses : anasarque fœto-placentaire de Schridde, anémie grave avec érythroblastose du nourrisson, ictère grave du nouveau-né, certains avortements à répétition, et plus particulièrement la découverte du facteur Rhésus, ont complètement bouleversé la pathologie infantile des premiers jours de la vie.

L'ictère grave familial du nouveau-né est une affection connue et étudiée depuis quelques années déjà. Mais sa pathogénie n'est expliquée que depuis peu, et cette conception nouvelle, vérifiée par les épreuves hématologiques et thérapeutiques, en a fait véritablement une nouvelle maladie. C'est pourquoi il nous a semblé intéressant de lui consacrer notre thèse, d'en décrire les aspects cliniques et anatomo-pathologiques, d'en décrire les modifications sanguines, et surtout d'en exposer l'étio-pathogénie telle qu'elle s'explique à la lumière des nouvelles acquisitions hématologiques. Ainsi conçu, l'ictère grave du nouveau-né n'est pas une maladie du foie : c'est une érythroblastose fœtale de pathogénie immunologique. Le caractère principal de cette affection, c'est la persistance d'une morphologie fœtale de nombreuses hématies, soit dans le sang circulant, soit seulement dans les foyers hématopoïétiques.

En 1940, Lansteiner et Wiéner d'une part, M. Moureau de Liége d'autre part, découvraient le facteur Rh.

Moureau, étudiant le sérum d'un malade qui avait succombé à une transfusion parvint à prouver que la mort avait été provoquée par l'apparition, sous l'influence des transfu-

sions antérieures d'agglutinines dans le sérum de la malade vis-à-vis des hématies du donneur.

A la même époque, au cours de leurs études sur les hémo-agglutinogènes M et N, LANSTEINER et WIÉNER, étudiaient comparativement les propriétés du sang de l'homme et de celui des Simiens. Or, ils remarquèrent que les sérums des lapins ou des cobayes auxquels on avait injecté des hématies de maccacus Rhésus agglutinaient les hématies, non seulement du macaque Rhésus, mais aussi de 85 % des êtres humains de race blanche. Il existe donc un facteur antigénique commun dans le sang du Rhésus et dans celui de 85 % des individus. Il est absent chez 15 % d'entre eux.

Ayant eu connaissance de ces travaux par une analyse allemande, MOUREAU, qui avait gardé du sérum de la malade décédée, prouva avec du sang de macaque en provenance du Zoo d'Anvers, que l'antigène X du sang du donneur, qui avait causé l'accident transfusionnel, pouvait être identifié à l'antigène Rhésus.

Ainsi donc, si normalement il n'existe pas d'agglutinines anti Rh dans le sang humain, ces agglutinines peuvent apparaître chez les individus Rh négatifs à la suite d'une sensibilisation par le facteur Rh. Le sang d'un individu sensibilisé, par des transfusions de sang Rh + par exemple, provoquera des accidents hémolytiques à une nouvelle transfusion de sang Rh +.

Or, dans la pratique, la sensibilisation par le facteur Rh se réalise également d'une manière totalement différente. En effet, le facteur se transmet héréditairement et se comporte en facteur mendélien dominant.

Si une femme Rh — devient enceinte d'un enfant Rh + (le père étant Rh +), ce qui se produirait dans 13 % des mariages, elle est lentement sensibilisée au cours de sa grossesse car les échanges placentaires permettent le passage du facteur Rh du fœtus vers la mère, et des anticorps réactionnels maternels, de la mère au fœtus.

La mère ne paraît pas atteinte, car elle développe une immunité spéciale, mais le fœtus peut subir des phénomènes d'agglutination suivis d'hémolyse, responsables d'un certain nombre de maladies du fœtus in-utéro et du nouveau-né : comme l'érythroblastose infantile, expression d'une réaction médullaire de défense contre l'anémie par hémolyse

continue. Les diverses formes de l'érythroblastose familiale : anasarque fœto-placentaire, ictère grave, relèveraient de cette pathogénie.

Classiquement, la maladie de Pfannenstiel, ou myélose érythrémique aiguë, présente un caractère familial, épargnant le ou les premiers enfants, alors que les suivants succombent... L'anomalie reste dans une lignée, limitée à un couple et à ses descendants directes.

A la naissance, l'enfant présente un ictère particulier, une hépatosplénomégalie, parfois des hémorragies, de la fièvre et surtout la présence anachronique, fœtale, d'hémties nuclées en nombre excessif. Dans les viscères, le foie et la rate surtout, persistent les foyers hématopoïétiques extra-médullaires qui existent normalement au cours de la vie fœtale.

La maladie était mortelle dans environ 80 % des cas, jusqu'à la découverte du facteur Rh, qui a complètement modifié l'efficacité des transfusions sanguines. Nous verrons en effet qu'en méconnaissant ce facteur, les transfusions de sang paternel ou Rh + risquaient d'aggraver la maladie et d'en précipiter l'évolution fatale.

De plus cette acquisition récente en hématologie permet l'application de mesures préventives ; détermination des groupes sanguins des géniteurs en tenant compte du facteur Rh, traitement maternel prénatal, infantile post-natal, abstention des transfusions chez la mère, etc...

On peut donc espérer qu'une meilleure connaissance de la pathogénie de l'ictère grave du nourrisson va aboutir à la mise en œuvre de mesures propres à éviter ou à traiter cette affection, responsable de la mort habituelle du fœtus dans un grand nombre de cas. Tout ce qui peut aider à la diffusion de ces notions nouvelles est donc de première utilité, en un moment ou le pays a plus que jamais besoin de toutes ses forces vives pour se relever des dures épreuves qu'il vient de traverser.

Sans nous exagérer la portée de notre modeste travail, nous pensons contribuer, dans une faible mesure, à cette lutte contre la mortinatalité et contre la mortalité infantile, en faisant mieux connaître une des causes de la mort du fœtus ou du nouveau-né, alors qu'aujourd'hui on dispose des moyens de l'éviter dans un certain nombre de cas.

II. - Etude clinique

Le signe clinique le plus caractéristique de l'affection qui nous occupe est l'ictère, présent dès la naissance, ou apparaissant peu après elle, et qui s'intensifie rapidement. Ce n'est qu'exceptionnellement que l'ictère n'est visible que 36 à 48 heures après la naissance. Non seulement les téguments de l'enfant, mais aussi le liquide amniotique peuvent être colorés en jaune. Il s'agit d'un ictère de teinte abricot ou de pêche alberge, le liquide amniotique est bouton d'or, et parfois même le placenta est coloré. Cette coloration ictérique de l'amnios serait dûe aux urines fœtales chargées de pigments et éliminées in utero. Les conjonctives, la muqueuse buccale sont également colorées.

Dans les cas favorables, l'ictère disparaît progressivement en deux ou trois semaines, plus rarement en deux mois. A ce moment il peut faire place à une pâleur anémique.

Le second signe est l'hépatosplénomégalie.

L'œdème, plus discret que dans l'anasarque fœto-placentaire, peut-être présent et en particulier au niveau des paupières et des extrémités. On a signalé des pétéchies, des hémorragies ecchymotiques étendues ; parfois une tendance à l'hémorragie avec saignement prolongé du cordon.

La température peut être normale, ou élevée. L'enfant peut s'alimenter normalement pendant quatre ou cinq jours, ou être prostré, sans appétit.

On peut constater un syndrôme nerveux avec convulsions, secousses oculaires, hypertonie généralisée, souvent associé à une hyperthermie terminale.

Les urines peuvent contenir des pigments et même des sels biliaires.

Les fèces sont souvent colorées également, ou encore ictériques pendant les premiers jours de la vie : il y a alors lieu de suspecter une oblitération congénitale des voies biliaires. Les selles reprennent bientôt leur coloration normale.

III. - Etude hématologique

Tout l'intérêt de la maladie porte sur l'examen du sang. Chez le nouveau-né normal, le sang est beaucoup plus sombre que chez l'enfant plus âgé. Cette coloration est dûe à l'abondance des érythrocytes circulant et au taux élevé d'hémoglobine, par persistance des conditions fœtales intra-utérines, avec sa respiration tissulaire en milieu de basse tension oxygénée.

Les différents expérimentateurs ne s'accordent pas toujours sur le nombre des érythrocytes du sang dans les premiers jours de la vie intra-utérine. La moyenne paraît être entre 4.500.000 et 5.000.000, les extrêmes variant de 4.000.000 à 9.000.000 au millimètre cube.

Les hématies présentent à la naissance des différences de taille et de chiffre, avec une tendance à la macrocytose : le diamètre serait d'environ 8,5 microns, mais parfois aussi de 10 à 12 microns. Ces variations de taille disparaissent dans la première semaine ; les dimensions adultes étant atteintes au sixième mois. Un taux de 5.000 normoblastes par millimètre cube à la naissance peut se rencontrer, ces cellules immatures disparaissant en deux jours ou au plus en une semaine.

La présence de cellules nuclées, plus jeunes que les normoblastestes, est considérée comme pathologiques, même à la naissance. La statistique de Kato, portant sur 319 enfants normaux, donne de 1,4 à 1,9 % de réticulocytes à la naissance, avec un maximum de 5,5 % et un minimum de 0,1 % pendant les trente-six premières heures et une chute au-dessous de 0,5 % après le cinquième jour. Cette proportion persiste pendant deux ou trois semaines, puis elle augmente lentement, pour atteindre le sommet de 2 à 3 % à la fin du deuxième mois ou au cours du troisième.

Etant donné que les érythrocytes ont de plus grandes dimensions à la naissance qu'ultérieurement, le taux absolu en hémoglobine est également plus élevé à la naissance qu'à aucun autre moment de la vie. Mackay a avancé le chiffre

de 143 % qui s'abaisse à 75 % en trois mois, puis s'élève à 80-90 % à la fin de la première année de la vie.

L'index colorimétrique est souvent élevé à la naissance, au-dessus de l'unité, pour descendre progressivement jusqu'à trois mois à un taux qui se maintient ensuite pendant toute l'enfance dans les cas normaux.

Le taux moyen des leucocytes à la naissance est de 18.000 par millimètre cube, mais avec de fortes variations. Une chute rapide survient pendant les premiers jours, puis une élévation à 17.000 au douzième jour. Par la suite, le taux leucocytaire s'abaisse progressivement pendant les douze premières années de la vie, et atteint ainsi le chiffre adulte.

Les polynucléaires neutrophiles sont responsables de cette hyperleucocytose de la naissance.

Les lymphocytes sont également nombreux ainsi que les myélocytes.

Les figures immatures disparaissent en une semaine.

Les plaquettes sont numériquement celles de l'âge adulte : 250.000 à 500.000 par millimètre cube.

Les temps de saignement et de coagulation sont à la naissance les mêmes qu'à l'âge adulte.

Ces profondes modifications hématologiques s'expliquent par les changements des conditions de vie et de milieu : l'excès d'érythrocytes nécessaire dans la vie intra-utérine, où la tension oxygénée est basse, devient inutile après la naissance et le maintien dans un milieu à tension oxygénée élevée. La réduction se fait par un processus d'hémolyse des érythrocytes circulants, ce qui explique également la baisse de l'hémoglobine. Certains auteurs cependant pensent, avec raison semble-t-il, que la chute hémoglobinurique est dûe, non pas à une destruction, mais à une diminution de la production des érythrocytes.

Ces perturbations à la naissance ont des conséquences considérées comme physiologiques : ictère banal du nouveau-né, anémie physiologique.

L'ictère du nouveau-né a été expliqué par l'augmentation de la bilirubine dans le sang à la suite de la destruction hémolytique de l'excédent d'érythrocytes. A leur disso-

lution, l'hémoglobine est libérée, puis est prise du sang par les phagocytes du foie, de la rate, de la mœlle osseuse, et transformée en bilirubine et résidus ferriques. La plus grande partie de la bilirubine est réduite en urobilinogène dans l'intestin et atteint le foie par la circulation porte ; une faible partie passant directement dans le sang. Mais le foie peut-être débordé, et incapable d'éliminer cet excès de bilirubine, d'où hyperbilubirunémie et ictère.

La teinte ictérique est rare, et jamais présente avant trois ou quatre jours. Elle disparaît généralement en huit à dix jours, selon la quantité de bilirubine présente dans le sang. Cet ictère physiologique est généralement plus durable chez les prématurés. Il disparaît toujours spontanément, et ne nécessite pas de traitement.

A ces modifications physiologiques, s'opposent les altérations pathologiques de l'ictère grave familial du nouveau-né.

Le sang périphérique présente de grands contrastes avec les conditions normales. Il peut y avoir une anémie profonde, mais celle-ci est inconstante. On a cependant cité des chiffres extrêmement bas : de 500.000 par exemple. Lorsqu'elle existe, l'anémie est de type hyperchromique macrocystique. Bien que basse, l'hémoglobinémie est moins modifiée que le compte érythrocytaire ; l'index colorimétrique dépassant généralement : 1.

Mais l'altération hématologique la plus profonde réside dans le nombre anormalement élevé des érythrocytes immatures, avec des chiffres excédant souvent 50.000 par millimètre cube.

Le type le plus fréquent de ces formes jeunes est le normoblaste mais on peut également trouver des érythroblastes et parfois des mégaloblastes. En cas de guérison, ces formes vont progressivement disparaître, mais seront encore anormalement nombreuses pendant deux semaines environ.

Les réticulocytes sont nombreux, et on note de l'anisocytose, de la poikilocytoses, et de la polychromatophilie.

Les leucocytes sont nombreux, par augmentation des granulocytes. On peut trouver assez souvent des leucocytes immatures de la série granulocytaire surtout ; les myélo-

cytes et les myéloblastes forment rarement plus de 5 % du total des leucocytes.

Quelques auteurs ont noté des formes jeunes de lymphocytes et monocytes à côté des granulocytes immatures; au cours de la guérison, il se produit une élévation du nombre des éosinophiles, phénomène fréquent au cours des convalescences de la plupart des anémies hémolytiques.

Dans certains cas on note une réduction du nombre des plaquettes, réduction inconstante, les chiffres normaux étant fréquents.

Les temps de saignement et de coagulation sont normaux ou élevés, les observations sont discordantes à cet égard.

L'indice ictérique est toujours élevé, ainsi que le montre la comparaison entre le sérum surnageant appartenant à un nouveau-né normal et celui provenant d'un enfant atteint d'ictère familial grave.

Lelong a récemment dosé la prothrombine, par la micro-méthode de Soulier, dans le sang de dix-huit nourrissons atteints de diverses variétés d'ictères. Dans l'ictère physiologique, la remontée du taux de prothrombine après la chute initiale, dans les premiers jours de la vie, se fait de la même façon que chez le nouveau-né non ictérique ; la réascension vers la normale de la prothrombinémie est parallèle à la réascension du poids.

Dans un cas d'ictère prolongé associé à une anémie curable du nouveau-né, la prothrombine a évolué normalement. Il en a été de même dans un cas mortel d'ictère grave congénital avec érythroblastose, d'où Lelong conclue que l'ictère grave du nouveau-né n'est pas une maladie du foie. D'ailleurs la réaction d'Hymans Venden Beighe atteste qu'il s'agit d'une bilirubine indirecte hématique.

Par contre, dans les ictères pathologiques liés à une hépatite infectieuse dégénérative syphilitique, dans les agénésies des voies biliaires avec retentissement sur le parenchyme hépatique, la prothrombinémie peut-être perturbée dans des proportions variables.

IV. - Etude anatomo-pathologique

La constatation anatomo-pathologique la plus fréquente dans l'ictère grave du nouveau-né, c'est la présence de foyers hématopoïétiques extra-médullaires. Cependant, cette anomalie, par persistance des foyers en activité pendant la vie intra-utérine, peut manquer. C'est ainsi que Florentin et Henry, étudiant les préparations histologiques du foie d'une petite fille de 10 ans décédée après splénectomie pour ictère hémolytique-congénital accompagné d'érythroblastose sanguine, ont découvert dans les lumières vasculaires, de petits groupes cellulaires. Ceux-ci étaient formés de normoblastes, d'érythroblastes basophiles, de cellules granuleuses de type myélocytaire, et ressemblant aux foyers hématopoïétiques du foie embryonnaire.

Les auteurs expliquent cette anomalie par une reviviscence de suppléance, devant la carence médullaire, du pouvoir hématopoïétique embryonnaire du couple spléno-hépatique.

Un fait analogue a été récemment rapporté par Robert Clément et Godelwski chez un nouveau-né, mort au troisième jour dans un tableau d'ictère grave. Deux enfants de la même famille étaient déjà décédés dans les mêmes conditions, deux aînés étaient bien portants. Les érythroblastes étaient absents du sang de la rate, ils étaient dans la moelle sternale. Seul le foie apparaissait bourré d'érythroblastes typiques.

Ces faits montrent la nécessité d'un examen complet de tous les viscères, avant qu'on puisse conclure à l'absence d'érythroblastose.

Mais ce sont là des faits d'exception, et le plus souvent il existe un tableau d'hématopoïèse extra-médullaire portant sur les éléments érythroblastiques et méritant le terme d'érythroblastose. Le foie et la rate en sont les sièges principaux, mais on peut également trouver des centres actifs hématopoïètiques au niveau des reins, des surrénales, du pancréas, du thymus, des ganglions lymphatiques. Dans les cas très

sévères l'image microscopique provoquée par l'accumulation de ces éléments rappelle l'aspect offert par un fœtus normal de quatre ou cinq mois. Il y a également, bien qu'à un degré moindre, une granulopoïèse intense.

On se rappellera, cependant, qu'une hématopoïèse extra-médullaire peut-être observée chez le nouveau-né normal, et surtout chez le prématuré, mais dans ces deux cas d'érythroblastose est bien moins importante que chez le nouveau-né ictèrique.

A l'autopsie, l'examen microscopique montre des hémorragies pétéchiques et ecchymotiques cutanées, muqueuses et séreuses, une coloration jaune des divers organes et des séreuses ; malgré leur teinte ictérique, les viscères frappent par leur pâleur.

*
* *

Le foie est hypertrophié, et peut atteindre deux ou trois fois son volume normal : cela par la présence de nombreux érythrocytes entassés entre les rangées de cellules hépatiques et empilés dans la lumière des capillaires. Ce sont les érythrocytes immatures qui dominent dans ces amas globulaires et qui peuvent par place se substituer véritablement aux cellules hépatiques. Les granulocytes immatures s'accumulent dans la circulation porte et les vaisseaux. Cependant on cite des cas où les centres hématopoïétiques sont rares dans la glande hépatique.

Les cellules polygonales présentent différents degrés de dégénérescence, pouvant atteindre l'atrophie complète, et contiennent souvent des pigments biliaires et de l'hémosidérine, de même que les canalicules biliaires et les cellules de Kupffer. Les capillaires sont souvent distendus par la bile, qui parfois forment des thrombi biliaires. Chez des enfants ayant survécu plus de cinq semaines, Hawksley et Lightwood ont noté la formation d'une fibrose fine parmi les cellules polygonales des zones atrophiques et dans le voisinage des vaisseaux du système porte.

La rate est également hypertrophiée et congestionnée et peut renfermer de nombreux foyers hématopoïètiques. On y trouve des phagocytes, contenant des pigments de lésions dégénératives. Hawksley et Lightwood ont ici encore trouvé des lésions de fibrose avec parfois densité accrue de réticulum.

*
* *

Le cœur est parfois augmenté de volume et dilaté. Mais ces modifications, ainsi que l'œdème des faisceaux musculaires, sont plutôt le fait de l'anasarque fœto-placentaire. Le péricarde peut présenter des hémorragies pétéchiques.

*
* *

La moelle osseuse présente le plus souvent une hyperplasie importante portant sur tous les éléments hématopoïètiques. Une diminution des mégacaryocytes a été signalée par Diamond et ses collaborateurs.

*
* *

Les lésions rénales consistent en dépôts d'hémosidérine et de pigments biliaire dans les cellules épithéliales tubulaires. Exceptionnellement, les cellules parenchymateuses sont le siège de lésions de dégénérescence. Les glomérules demeurent le plus souvent indemnes. L'hématopoïèse est ici encore très active.

*
* *

Les poumons sont fréquemment le siège d'hémorragies d'étendue variable, parfois englobant la totalité d'un lobe. On peut trouver des lésions de bronchopneumonie, manifestations terminales.

*
* *

Le système nerveux central montre des altérations intéressantes. Le cerveau est pâle, parfois de teinte ictérique.

Schmorl a distingué deux sortes de coloration ictérique cérébrale : ictère diffus, par imbibition probable des tissus par le pigment bilaire ; et ictère nettement localisé aux régions nucléaires (Kernicterus) de Schmorl. Cette localisation définie a été trouvée par cet auteur dans six cas sur cent vingt. Par contre, Zimmerman et Yannet affirment que cette coloration ictérique du tissu cérébral ne se produit dans aucune variété d'ictère du nouveau-né.

Les hémorragies intra-crâniennes paraissent plus fréquemment observées que l'ictère nucléaire. Sur dix-huit cas examinés, Hawksley et Lightwood ont trouvé six fois des hémorragies sous-durales et corticales.

V. - Etude étio-pathogénique

De nombreuses théories ont été avancées pour trouver à l'ictère grave du nouveau-né une cause valable pour tous les cas, non seulement d'ictère, mais aussi, d'anasarque fœto-placentaire et d'anémie congénitale grave. Le terme d'érythroblastoses fœtales a été adopté pour désigner ce groupe nosologique d'étiologie commune. Des faits cliniques, anatomopathologiques et hématologiques, ont permis ce rapprochement. L'ictère n'est pas rare chez le nouveau-né atteint d'anasarque fœto-placentaire ; l'œdème s'observe dans des cas d'ictère bien que localisé et de moindre importance. L'anémie est souvent présente dans les deux affections qui, en outre, se rapprochent par l'hépatosplénomégalie, et la présence dans le sang périphérique d'érythrocytes immatures, d'érythroblastes ; enfin par des signes d'hématopoïèse extramédullaire, de caractère surtout érythroblastique,

Stransky pensait qu'il existait deux types distincts d'anémie congénitale du nouveau-né : l'une, caractérisée par une image hématologique de non régénérescence, et sans grande ressemblance avec l'ictère grave ; l'autre, caractérisée par un aspect sanguin embryonnaire, rappelant celui de l'ictère grave avec son ictère fréquent, son hépatosplénomégalie, son érythroblastose et son érythroblastémie ; Diamond et ses collaborateurs ont montré que parfois après disparition de l'ictère, les caractéristiques cliniques et hématologiques sont celles d'une anémie congénitale du nouveau-né.

D'autres observations montrent au contraire que les similitudes cliniques, anatomo-pathologiques et hématologiques de ces diverses affections peuvent subir de grandes variations. Par exemple, dans certains cas l'érythroblastose est modérée, ou absente, dans l'ictère grave, dans l'anasarque fœto-placentaire. D'autre part, on peut trouver une érythroblastose importante, sans anémie. Enfin, on se rappellera que l'érythroblastose peut être observée dans d'autres états pathologiques, syphilis congénitale entre autres.

Cependant, un autre argument en faveur du groupe nosologique des érythroblastoses est leur apparition familiale,

sous l'une ou l'autre forme clinique, ce qui signe une communauté de substratum étiologique. Dans une même fratrie, on observera un cas d'ictère grave du nouveau-né, un anasarque fœto-placentaire ou une anémie grave du nouveau-né. L'observation de Macklin est encore plus démonstrative, puisqu'elle concerne des jumeaux, l'un atteint d'ictère, l'autre d'anasarque.

L'apparition familiale de l'ictère grave est démontrée dans la plupart des observations. Le premier enfant est généralement indemne, moins fréquemment le second. Mais dès l'apparition du premier cas, les enfants sont presque tous touchés par l'une ou l'autre forme de ces érythroblastoses, à moins qu'il n'y ait eu mort du fœtus.

Cependant certaines observations, celle de Rolleston, en particulier, font état d'une toxémie gravidique, de manifestations multiformes. Parsons a incriminé l'anémie alimentaire de la mère. Mais il semble difficile de faire intervenir un facteur maternel, en particulier lorsque, sur deux jumeaux, l'un naît ictérique et l'autre normal.

La fréquence de l'ictère grave est peut-être plus élevée qu'on ne l'admet généralement. Clifford et Hertig donnent le chiffre de 1 cas sur 340 naissances, Andrew et Miller, 1 sur 490.

Bien avant la découverte du facteur Rh, diverses hypothèses pathogéniques ont été émises, que nous allons succinctement rappeler. Elles avancent presque toutes une hémolyse du sang fœtal, ce qui paraît en accord avec les théories actuelles, mais sans pouvoir expliquer l'origine de cette destruction sanguine, alors qu'aujourd'hui on est en mesure de faire intervenir une incomptibilité de sang Rh + et Rh —.

Parsons, Hawksley, Gittins, et divers autres auteurs anglais, écrivaient en 1933 qu'il s'agissait d'une érythroblastose secondaire à l'hémolyse du sang du fœtus, d'où nécessité d'accroître la production des cellules jeunes. Blackfan invoquait un trouble métabolique du système hématopoïétique, déterminant l'absence de maturation des érythrocytes, ou une persistance des formes immatures, enfin la production et la libération d'abondants érythrocytes, y compris les formes nucléées. L'hémolyse serait alors secondaire.

Mais la cause du processus hémolytique restait toujours à découvrir : les auteurs anglais ont fait intervenir une toxine. Parsons considère l'ictère grave comme étant une anémie hémolytique ; si l'enfant survit, il présenterait trois ou quatre ans plus tard des signes d'insuffisance hépatique ou de cirrhose, d'hépatite, ainsi que le montre l'épreuve de la tolérance au glucose. Ces faits démontreraient l'action d'une toxine, mais vis-à-vis de laquelle il aurait fallu que la mère fut totalement ou partiellement immunisée.

D'autres considèrent l'ictère grave comme la persistance d'un système hématopoïétique fœtal, par lésion germinale dans les cas familiaux, sous l'action d'une toxine dans les cas isolés. Joseph s'élève contre cette hypothèse, qui ne rend pas compte du rétablissement des conditions sanguines normales en trois ou quatre semaines de vie extra-utérine. Pour Hampskn, l'hémolyse serait contrôlée lors de la vie intra-utérine par une hormone un facteur anti-hémolytique, sécrété par la mère, et qu'à la naissance l'enfant doit produire lui-même. Si ce facteur est insuffisant ou absent, l'hémolyse devient trop importante. Yannet avait pensé qu'ictère et anémies graves étaient dus au même facteur : l'hémolyse des érythrocytes en excédent. Cette hyperproduction étant due elle-même au changement de la tension oxygénée à la naissance. Hawksley parle d'un caractère mendélien récessif, Macklin, d'une mutation dominante des cellules germinatives d'un des deux géniteurs, l'hémolyse étant ainsi secondaire à une production anormale des éléments sanguins.

Mais s'il en était ainsi, la distribution de l'anomalie se ferait au hasard parmi la fratrie, ce qui n'est pas le cas. Aussi Madame Darrow avance-t-elle une réaction antigène-anticorps, par sensibilisation passive du foie à l'hémoglobine des érythrocytes fœtaux, sensibilisation transmise par la mère transplacentaire, puis par le lait après la naissance. S'il n'y a pas régénération après la naissance, c'est qu'une immunisation, plutôt qu'une sensibilisation, a eu lieu chez la mère et a été transmise à l'enfant. Aussi dans certains cas il est possible de désensibiliser l'enfant.

Toutes les obscurités de ces hypothèses sont levées si l'on accepte la théorie du facteur Rh, théorie qui paraît aujourd'hui bien établie, à la fois par les faits d'observation,

et par les résultats pratiques de la détermination du facteur Rh avant de faire une transfusion.

Lorsqu'une mère Rh — se trouve enceinte d'un enfant Rh + l'antigène Rh passe dans la circulation maternelle et l'organisme maternel réagit par la formation d'anticorps (phénomène commun d'immunité) : les agglutinines anti Rh. Mais ces anticorps maternels vont par voie transplacentaire atteindre à leur tour le fœtus et provoquer chez lui des réactions sanguines diverses ; déterminant des troubles au niveau du sang, des organes hématopoïétiques, etc...

Il est certain que ce phénomène est loin d'être expliqué, à l'heure actuelle, dans tous ses détails.

On comprend mal en effet pourquoi des anticorps aussi faibles que les agglutinines anti-Rh sont susceptibles de franchir le placenta et de provoquer des dégâts graves, alors que les anticorps des groupes classiques, beaucoup plus abondants, ne donnent jamais lieu à ces accidents. De nombreuses inconnues entourent le mécanisme du filtre placentaire et tous les jours les données du laboratoire viennent poser de nouvelles questions à la physio-pathologie.

Ainsi on peut se demander, d'autre part, pourquoi la sensibilisation au facteur Rh est si rare en obstétrique puisque, dans une grossesse sur dix la mère est Rh — et le fœtus Rh +, alors que l'érythroblastose ne se voit que dans un cas sur deux cent.

Quoiqu'il en soit, avec les données actuelle, cette théorie du Rh éclaire d'un jour nouveau de nombreux points restés jusqu'ici dans l'ombre.

Elle explique parfaitement le fait que les aînés soient souvent indemnes et que les accidents soient plus sévères au fur et à mesure que les grossesses se multiplient. En effet il n'y a pas, à l'état normal, d'agglutinines anti-Rh chez l'individu Rh —. Leur production est toujours le résultat d'une sensibilisation provoquée et il faut un certain temps pour qu'elle s'établisse. Mais une fois établie elle est définitive et si les épreuves d'agglutination montrent une baisse ou une disparition apparente des agglutinines, l'expérience prouve qu'une injection, même minime d'agglutinogène Rh, non seulement les fait réapparaître, mais encore leur fait atteindre des taux plus élevés.

Ainsi donc on comprend que les derniers enfants soient atteints plus précocément et avec plus d'intensité.

D'autre part, si dans une même famille le caractère héréditaire de l'érythroblastose semble parfois en défaut quand des enfants naissent sains malgré des accidents lors des grossesses antérieures, le fait n'a cependant rien de surprenant.

En effet, dès le début de leurs recherches, LANDSTEINER et WIÉNER avaient pensé que le facteur Rh était transmis héréditairement au moyen de deux gênes : Rh et rh, le premier étant dominant sur le second qui est récessif.

Ainsi donc, tout individu Rh — ne peut avoir qu'un seul génotype : rh rh. Par contre un individu Rh + peut résulter de deux génotypes : soit Rh Rh, soit Rh rh.

Si le père est hétérozygote, une enfant sur deux est Rh +, l'autre Rh — ; ce qui explique que certains enfants d'une même fratrie puissent être indemnes.

A l'heure actuelle il semble évident que ce soit là une vue trop simpliste de la question. De même que pour les groupes A et B on découvre tous les jours des sous groupes qui malheureusement répondent à des nomenclatures différentes suivant les auteurs, rendant ainsi la synthèse de ces travaux très difficile. Mais, bien loin de s'opposer aux explication génétiques de LANDSTEINER et WIÉNER, ces découvertes permettent de les préciser.

Cette théorie de la pathogénie immunologique de l'ictère grave du nouveau-né aura donc des conséquences pratiques diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques extrêmement importantes.

VI. - Diagnostic différentiel

L'aspect clinique de l'ictère grave du nouveau-né peut parfois égarer le diagnostic, car le tableau n'est pas toujours complet.

On saura écarter l'ictère simple, qui ne débute qu'au troisième ou quatrième jour de la vie, et n'est jamais présent à la naissance. Il ne s'associe pas à l'hépatomégalie, la splénomégalie, ni l'anémie. L'érythroblastémie est possible, mais généralement modérée, inférieure à 5.000 par mm3, et disparaît de la circulation périphérique en deux ou trois jours.

La maladie hémorragique du nouveau-né coïncide généralement avec le début de l'ictère physiologique. L'anémie post-hémorragique peut-être profonde, mais il n'existe jamais d'hépatosplénomégalie.

Une cardiopathie congénitale peut s'associer à des œdèmes à une hépatosplénomégalie, mais il y a absence de l'anémie et les bruits cardiaques sont normaux.

L'hémorragie intra-crânienne, contemporaine de l'acmé de l'ictère physiologique, sera diagnostiquée sur une image sanguine normale, l'absence d'hépatosplénomégalie.

Chez le prématuré, une hémolyse excessive peut être présente, de même que l'ictère physiologique. Mais l'état général est peu atteint, et la tuméfaction splénique absente.

On saura exclure la septicémie du nouveau-né, par infection de la plaie ombilicale, qui ne survient que quelques jours après la naissance, l'ictère résultant de l'infection. La culture du sang précise alors le diagnostic, la courbe thermique est également typique.

La syphilis congénitale peut provoquer un ictère grave et une érythroblastémie du nouveau-né, l'hépatosplénomégalie complète le tableau. La recherche sérologique chez l'enfant et la mère, la notion de spécificité chez cette dernière, l'aspect radiologique du squelette de l'enfant, aideront au diagnostic différentiel. Cependant il est certain que c'est là

le cas le plus délicat à faire différencier de l'ictère grave du nouveau-né.

Enfin l'oblitération congénitale des voies biliaires offre un ictère non pas congénital, mais dans les deux premières semaines de la vie ; les selles sont typiquement décolorées. Dans l'ictère congénital acholurique, les globules rouges présentent une fragilité normale, et les antécédents familiaux sont négatifs.

Mais ici encore la notion du facteur Rh va être d'un grand secours diagnostique. C'est par la recherche des agglutinines que le diagnostique de présomption établi grâce à l'examen clinique sera confirmé.

A l'accouchement cette recherche pourrait théoriquement se faire aussi bien dans le sérum placentaire que dans le sérum maternel, ce qui éviterait une prise de sang. Mais il se trouve, en réalité, que le taux des agglutinines y est bien moindre que dans le sang veineux de la mère. On recherchera donc l'agglutinine auti-Rh dans le sang de celle-ci ; leur présence permet de prévoir l'atteinte du nouveau-né, ou d'établir l'origine du syndrome.

VII. - Pronostic et traitement

On admet classiquement que la mortalité de l'ictère grave du nouveau-né est de 50 à 80 %, mais il est probable que cette proportion sera abaissée par la mise en pratique des données fournies par l'étude du facteur Rh. En cas de guérison le tableau hématologique, les signes physiques, disparaissent et l'enfant redevient normal. Cependant, on a cité des séquelles sous forme de déficience mentale, de paraplégies consécutives à une hémorragie intra-crânienne dans l'ictère nucléaire. La mort au cours de l'ictère grave survient par anémie, hémorragie, toxémie, convulsions, ou encore à la suite d'une infection intercurrente après la disparition de l'ictère.

Certains auteurs pensent que la fibrose hépatique, qu'il est possible d'observer dans l'ictère grave, est parfois responsable d'une cirrhose idiopathique juvénile ultérieure.

Les recherches tendant à établir une relation de cause à effet entre l'ictère grave et des atteintes ultérieures spléniques n'ont pas abouti à des résultats concluants.

Hawskley et Lightwood ont décrit un cas dans lequel une véritable récidive de la maladie, ictère et signes associés, s'est produite après une guérison apparente de l'ictère grave du nouveau-né.

Du point de vue pronostic, la recherche des agglutinines peut être importante.

Dans la plus part des cas l'absence des agglutinines peut faire prévoir la naissance d'un enfant indemne. En général fœtus Rh—, ou appartenant à un des sous-groupes Rh vis-à-vis duquel la mère ne s'immunise pas.

Cependant il convient de faire ici quelques réserves car il est des exceptions que l'état actuel de la question ne permet pas toujours d'expliquer de façon satisfaisante.

Ainsi dans de nombreux cas de maladie hémolytique du nouveau-né, il peut sembler impossible de déceler la présence d'agglutinines anti-Rh alors que l'action du facteur Rh

ne peut être mis en doute. Race et Wiéner, ont chacun de leur côté, montré que ce fait était dû à la présence dans certains sérums anti-Rh d'un véritable facteur inhibiteur, empêchant la production du phénomène d'hémolyse et d'agglutination. Mais depuis très peu de temps on sait mettre en valeur ce « blocking antibody » (Wiéner) ou « imcomplete antibody » (Race) soit par des tests indirectes d'inhibition, soit par un test direct imaginé par : Coombs, Mourant et Race.

Cependant, on ne pourra souvent que soupçonner la sensibilisation sans pouvoir l'affirmer par un test in vitro. Il faut, pensons-nous, attacher alors une grande importance au diagnostic des groupes, le fait qu'une femme Rh — soit enceinte d'un enfant Rh + devant être considéré comme équivalent à la démonstration des agglutinines.

Notons enfin que, en dehors de tout facteur inhibiteur les agglutinines disparaissent souvent quelques mois après l'accouchement. Cependant comme l'a montré Hill, une seule injection de sang Rh + fait apparaître des agglutinines très puissantes.

A côté d'un intérêt pronostique et diagnostique, le facteur Rh et les agglutinines qu'il provoque ont un intérêt pratique dans la prophylaxie et le traitement des érythroblastoses fœtales en général et de l'ictère grave en particulier. La thérapeutique consistait en administration de glucose, susceptible de remplacer la réserve de glucogène hépatique, de liquides qui luttent contre la déshydratation. De plus on avait préconisé les cholagogues, la polyvitaminothérapie, des préparations d'histaminase (Busch). Effkemann dit en effet avoir constaté des troubles du métabolisme histaminique chez des femmes enceintes qui devaient donner naissance à des enfants ictériques.

Chez la mère, on a préconisé une alimentation riche en vitamines, du foie frais, du fer, de petites transfusions de sang O, la rechlorurption pour les uns, le régime déchloruré pour les autres et l'hormonothérapie ovarienne.

Il est à remarquer que les transfusions ont été préconisée bien avant la découverte du facteur Rh. Mais les résultats en étaient inégaux, du fait que les transfusions de sang incompatible du point de vue facteur Rh risquaient de pré-

cipiter l'évolution. C'est pourquoi Busch, en 1942, rejetait leur emploi.

Toutes ces mesures, plus symptomatiques qu'étiologiques, semblent accessoires, voire inutiles, depuis que l'on sait employer les transfusions de sang Rh compatible. Tzanck vient de rapporter l'observation d'une famille dont 9 enfants sur 12 sont morts d'ictère grave du nouveau-né. Le père et les enfants survivants sont du groupe Rh +, la mère du groupe Rh négatif, et possède dans son sérum des agglutinines anti-Rh. Un prématuré né d'une treizième grossesse a pu être sauvé par les transfusions de sang Rh négatif. L'ictère, déjà présent à la naissance, l'érythroblastose ont rapidement disparu. Au dixième jour, le tableau hématologique était rétabli, l'enfant revu à trois mois, était bien portant.

Sur 12 cas traités par Hoet par le sang Rh négatif, neuf fois l'enfant a survécu. La guérison a été obtenue en une à deux transfusions de 60 cc de sang chacune, sauf dans un cas où une troisième transfusion a été nécessaire. La dénudation de la veine est indispensable pour effectuer la transfusion chez le nouveau-né. Dans deux cas mortels, il existait une atteinte nerveuse profonde au troisième jour ; chez le troisième enfant, la mort survenue par diarrhée infantile épidémique.

Ces quelques exemples démontrent bien que la transfusion de sang Rh — chez les bébés atteints d'érythroblastose s'avère très efficace, beaucoup plus que la transfusion sans discrimination du Rh, ainsi que le démontrent les statistiques de Mollisson et de Gimson et les travaux sur la survie des hématies transfusées de Mollisson.

S'il sont en nombre encore relativement restreints, les résultats des transfusions sanguines Rh compatibles, c'est-à-dire Rh —, ont donc donné des résultats encourageants qui confirment les données théoriques que nous venons d'exposer.

De plus, la détermination préventive systématique, des groupes des parents, constituerait une utile mesure susceptible d'éviter la plupart des morts par l'une des formes cliniques de l'érythroblastose fœtale parmi lesquelles l'ictère grave du nouveau-né constitue un des aspect les plus fréquents.

VIII. - Conclusions

I. — L'ictère grave du nouveau-né est une affection familiale, atteignant généralement tous les enfants d'une fratrie à l'exception du ou des aînés, et se caractérise par :

— l'ictère ;

— l'hépatosplénomégalie ;

— la persistance d'un tableau hématologique fœtale, avec formes immatures d'érythrocytes en plus grande proportion que chez le nouveau-né normal ;

— l'existence de foyers hématopoïétiques extra-médullaires, viscéraux.

II. — L'ictère grave du nouveau-né appartient au groupe nosologique des érythroblastoses fœtales, qui comprend également l'anasarque fœto-placentaire et l'anémie grave du nouveau-né.

III. — L'étio-pathogénie de ces syndromes est demeurée obscure jusqu'à la récente découverte du facteur Rh, qui caractérise certains sérums humains. On peut alors expliquer les érythroblastoses en général, l'ictère grave en particulier, par une incompatibilité du sérum paternel Rh positif avec le sérum maternel Rh négatif, circonstance qui se réaliserait dans 13 % environ des unions.

IV. — L'antigène Rh présent chez le fœtus pénètre dans la circulation maternelle Rh négative, d'où formation d'anti-corps, agglutinines anti-Rh transmises au fœtus par voie transplacentaire, et provoquant des réactions diverses au niveau du sang, des organes hématopoïétiques, etc...

V. — Des réactions relativement simples permettent de déterminer le groupe Rh auquel appartient un sérum donné, et les agglutinines anti-Rh maternelles.

VI. — Les conséquences pratiques de ces faits sont :

— diagnostiques, ce qui permet d'établir l'origine du syndrome observé chez le nouveau-né ;

— pronostiques, ce qui permet de prévoir un antagonisme entre l'organisme maternelle d'une part, les sérum parternel et fœtal d'autre part, et par conséquent d'appliquer des mesures prophylactiques en temps utile ;

— thérapeutiques enfin, en déterminant le groupe Rh négatif auquel doit appartenir le sang des transfusions qui constituent le seul traitement efficace pour le nouveau-né.

La généralisation de ces déterminations sera probablement susceptible de diminuer considérablement le nombre des morts fœtales et néonatales par érythroblastoses en général, ictère grave du nouveau-né en particulier.

Vu le Président de Thèse : M. Cathala, Professeur.

Vu le Doyen, pour le Doyen : M. Léon Binet.

Vu le permis d'imprimer, le Recteur de l'Académie de Paris : G. Roussy.

IX. - Indications bibliographiques

H.-S. Andrews A.-J. Miller	Am. Journ. Dis. Child. L. p. 673, 1935.
Boorman Dodd Mollisson	Juorn. Obst. Gyn., LI, p. 1, 1944.
F. Braid J.-H. Ebbs	Zrch. Dis. Child., XII, p. 389, 1937.
Busch	Zentralbl. Gyn., 1er Août 1942, p. 1218.
R. Bruynoghe J.-P. Hoet P. de Somer J. Vandenbroucke	Acad. Roy. Méd. Belg., 1944 et 1945.
R. Clément Launay Schneider Umdenstock	Syndrome ictéro-anémique du nouveau-né. Soc. Péd., 31 Oct. 1941.
R. Clément St-Godlewski	Sur un nouveau cas d'ictère grave familial du nouveau-né sans érythroblastémie, avec érythroblastose uniquement hépatique. Soc. Méd. Hôp. Paris. 2 Mars 1945.
R.-R. Darrow de Snoo L.-K. Diamond K.-D. Blackfan J.-M. Baty	Arch. Pathol. XXV. p. 378, 1938. Surg. Gyn. Obst., 1942, p. 1, LXXIV. Journ. of Ped., p. 269, 1932.
P. Florentinq G. Henry	Foyers d'hématopoïèse intra-hépatiques dans un cas d'ictère hémolytique avec érythroblastose. — Soc. Méd. Nancy, 27 Oct. 1943.

J.-F. Hoet
P. de Somer
J. Vandenbroucke — Le facteur Rh et l'érythroblastose fœtale. — Presse Méd. 20 Avril 1946, p. 249.

Landsteiner
Wiéner — Proc. Soc. Exp. Biol. 1940, p. 223.

Langley
Stratton — Lancet 1944 I, p. 145.

P. Lantuéjoul
R. Fabre
M. Piette — Nouvelles données sur les groupes sanguins. Le facteur Rhesus. — Presse Méd. 13 Janv. 1945, p. 16.

M. Lelong
A. Rossier
J.-P. Soulier
Le Van Tinh — La prothrombinémie dans les ictères du nouveau-né et du nourrisson. — Soc. Méd. Hôp. Paris 7 Juil. 1944.

Levine
Burnham
Katzin
Vogel — Am. Journ. Obst. 1941, p. 925.

R. Lightwood
J.-C. Hawksley — Proc. Roy. Soc. Méd. XXVII, p. 255, 1934.

J.-M. Bert
Lisbonne
M. Godlewski
T. Desmonts — Ictère hémolysinique congénital. — Soc. Sc. Méd. Montp. Janv. 1944.

H.-M.-M. Mackay — Arch. Dis. Child., 1933, p. 221.

M.-T. Macklin — Am. Journ. Dis. Child. LIII, p. 1245, 1932.

J.-A. Lamont
M.-T. Macklin
C.-C. Macklin — Am. Journ. Dis Child. LIII, p. 349, 1939.

Julien Marie
G. See — Anémie grave tardive du nouveau-né avec érythroblastose. Etude du facteur Rhesus. — Soc. Péd. 16 Oct. 1945.

F.-J. Poynton W.-G. Wyllie	Arch. Dis. Child. I, p. 1, 1926.
Race Taylor Cappell Mac Farlane	Brit. Méd. Journ., 1943, p. 289.
H. Rehm	Jahrb. Kinderheilk. LXXV, p. 358, 1912.
Schwalm	Ictère hémolytique du nouveau-né. Diagnostic précoce. — Kinderarztl. Praxis, 1942.
R.-A. Strong H.-P. Morks	Ictérus gravis neontorum. — Journ. of. Ped. 1939, XV, p. 658.
D.-M. Sutherland	Lancet II, p. 864, 1933.
A. Tzanck	Le facteur Rh. Son importance théorique et pratique. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 6 Juil. 1945 et Soc. Franç. Mématol., 17 Mai 1945.
A. Tzanck L. Christiaens M. Bessis	Ictère grave du nouveau-né guéri par des transfusions de sang Rh négatif. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 26 Oct. 1945.
H.-M. Zimmerman H. Yannet	Am. Journ. Dis. Child. XLV, p. 740, 1933.
N...	Ictere grave familial du nouveau-né. — Journ. Méd. Lyon, 20 Avril 1942, p. 221.
Broman Birgex	The Rh. blood factor, Acta. Piediratrice. Vol. XXXII. Suppl. II Stokholm 1944.
Coombs R.-A.-A. Mourant A.-E. Race R.-R.	Détection. of. Weak. And (incomplète) 4h agglutinine a new test. — Lancet 1945, 2, 15.
Dividsohn	Rh. antibodies. Amer. J. Clin. Pathol. 1945.

TABLE DES MATIÈRES

I - Introduction . .....

II - Etude clinique .....

III - Etude hématologique .....

IV - Etude anatomo-pathologique .....

V - Etude étio-pathogénique .....

VI - Diagnostic différentiel .....

VII - Pronostic et traitement .....

VIII - Conclusions . .....

IX - Indications bibliographiques .....